

Czynniki prognostyczne u chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy leczonych napromienianiem

Paweł Blecharz¹, Krzysztof Urbański¹, Marian Reinfuss²

W oparciu o dane z piśmiennictwa oraz doświadczenia własne, podjęto próbę odpowiedzi na kontrowersyjne zagadnienie czynników prognostycznych u chorych na pierwotnego, inwazyjnego raka pochwy, leczonych napromienianiem. Jedyнным, nie budzącym żadnych wątpliwości czynnikiem, mającym niezależny, istotny wpływ na wyniki leczenia w tej grupie chorych jest zaawansowanie procesu nowotworowego według klasyfikacji FIGO. Ponadto do niezależnych, korzystnych czynników prognostycznych, większość autorów zalicza: młody wiek chorych, postać mikroskopową raka płaskonabłonkowego, wysokie zróżnicowanie nowotworu i lokalizację guza pierwotnego w 1/3 górnej części pochwy.

Prognostic factors in patients with primary invasive vaginal cancer treated with radiotherapy

The problem of prognostic factors in patients with primary invasive vaginal carcinoma treated with radiotherapy is controversial. We have attempted to analyse this issue basing upon current literature and own experience. The FIGO stage of the disease is the only prognostic factor in vaginal cancer which has been proven to affect treatment results. Other prognostic factors considered by most authors to have a beneficial impact on survival include young age, microscopic type of planoepithelial cancer, histologically well-differentiated form of the tumor and disease limited to upper one-third of the vagina.

Słowa kluczowe: pierwotny inwazyjny rak pochwy, radioterapia, czynniki prognostyczne

Key words: primary invasive vaginal cancer, radiotherapy, prognostic factors

Pierwotny inwazyjny rak pochwy (*primary invasive vaginal carcinoma* – PIVC) stanowi 1-2% nowotworów złośliwych narządu rodnego i 0,1-0,2% wszystkich nowotworów złośliwych [1-7]. Postępowaniem z wyboru, u większości chorych na ten nowotwór, jest radioterapia, stosowana w postaci brachyterapii śródjamowej, brachyterapii śródtkankowej oraz teleradioterapii [2-5, 7-12]. Rzadkość występowania powoduje, że wiele zagadnień dotyczących radioterapii chorych na PIVC jest nadal przedmiotem kontrowersji, a jednym z najczęściej dyskutowanych jest problem czynników prognostycznych [2, 4-6, 8, 9, 11-25]. Celem prezentowanej pracy jest próba odpowiedzi, w oparciu o dostępne dane z piśmiennictwa, na następujące pytanie: jakie przedterapeutyczne czynniki mają istotny wpływ na wyniki leczenia napromienianiem chorych na PIVC.

Podstawowym i nie budzącym w piśmiennictwie żadnych wątpliwości czynnikiem prognostycznym w grupie chorych na PIVC, poddanych radioterapii, jest zaawansowanie procesu nowotworowego według klasyfikacji

FIGO [2-5, 8, 11-15, 17, 20, 23, 26]. W I⁰ zaawansowania uzyskuje się 60-95% przeżyć 5-letnich, w II⁰ – 35%-80%, w III⁰ – 29%-60% i w IV⁰ – 0-25% [3-5, 8, 12-14, 17, 20, 23, 25-27]. W zbiorczym opracowaniu Kosary z 1994 r., analizy SEER z lat 1973-1987, w grupie 669 chorych na PIVC, 5 lat przeżyło 51% pacjentek, z tego w I⁰ – 64%, II⁰ – 53%, III⁰ – 36% i IV⁰ – 18% [9]. W opracowaniu Creasmana i wsp. NCDB (National Cancer Data Base) w grupie 792 chorych leczonych w latach 1985-1994 5-letnie przeżycie uzyskano u 52,2% pacjentek, w tym – 73% w I⁰ zaawansowania PIVC, 58% – w II⁰ i 36% w III⁰ i IV⁰ [5]. W 2004 r. Hacker i wsp. podsumowali wyniki leczenia 934 chorych, zaprezentowane w 8 badaniach z lat 1979-2001; przeżycie 5-letnie w całej omawianej grupie wyniosło 45,5%, a w poszczególnych stopniach zaawansowania odpowiednio: w I⁰, II⁰, III⁰ i IV⁰ – 70,3%, 50,8%, 33,0%, 17,3% [28]. Autorzy stosujący rutynowo podział II⁰ zaawansowania według FIGO, zazwyczaj wykazują wyższy procent 5-letnich przeżyć w stopniu II A w porównaniu ze stopniem II B: Eddy i wsp. – 47% vs 35%, Perez i wsp. – 55% vs 35%, Lee i wsp. – 80% vs 39% [13, 29, 30]; są jednak autorzy nie potwierdzający tych różnic, np. Pingley i wsp. – 55% vs 60% oraz Tewari i wsp. – 60% vs 61% [6, 21]. Niezaprzeczalne różnice dotyczą stopnia IVA i IVB; o ile w stopniu IVB powszechnie w piśmien-

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej

² Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut

im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

nictwie brak jest doniesień o 5-letnich przeżyciach, o tyle w stopniu IVA kształtują się one na poziomie od 0% do około 20% [2, 3, 13, 17, 23, 31], a nawet w pojedynczych doniesieniach do 30-40% [12, 20].

Większość autorów przyjmuje, że wiek jest niezależnym czynnikiem prognostycznym w grupie chorych na PIVC leczonych napromienianiem; im młodszy wiek, tym lepsze ma być rokowanie [2, 8, 14, 18-20, 22, 24, 29, 32, 33]. W grupie zaprezentowanej przez Gestę i wsp. wyleczono 65% kobiet w wieku <70 lat i tylko 40% powyżej tego wieku [32]. W materiale Vavry i wsp. w grupie chorych poniżej i powyżej 60. roku życia uzyskano odpowiednio 50% i 34% przeżyć 5-letnich [19]. W materiale Kojasa i wsp. 5 lat bez objawów nowotworu przeżyło 63,2% chorych w wieku <60 lat i tylko 25,0% powyżej tego wieku [14], a Franka i wsp. odpowiednio 50% i 34,3% [8]. W badaniach Hellmana i wsp., w analizie wielocechowej, wiek, obok stopnia zaawansowania raka i wielkości guza pierwotnego, był trzecim niezależnym czynnikiem prognostycznym. Gorsze przeżycia chorych w wieku >65 lat stwierdzili również, w badaniach na populacji amerykańskiej, Wu i wsp. [33]. de Crevoisier i wsp. w badanej przez siebie grupie chorych wykazali, że wiek miał znaczenie prognostyczne dla przeżyć całkowitych, ale nie miał dla 5-letnich przeżyć bezobjawowych [3].

Część autorów podważa niezależne prognostyczne znaczenie wieku, podkreślając iż wpływ tego czynnika na wyniki leczenia objawia się głównie w analizach jednocechowych [4, 5, 13, 15, 22, 34].

Wielu autorów podkreśla prognostyczne znaczenie postaci mikroskopowej PIVC: rokowanie u chorych na raka płaskonabłonkowego ma być znamienne lepsze aniżeli na raka gruczolowego [8, 9, 12, 19, 25, 35]. Chyle i wsp. porównując wyniki leczenia chorych na obie najczęstsze postaci mikroskopowe PIVC stwierdzili, w obserwacji 10-letniej, 52% nawrotów miejscowych w raku gruczolowym wobec 20% w raku płaskonabłonkowym, występowanie przerzutów odległych odpowiednio u 48% i 10% chorych oraz 10-letnie przeżycie u 20% i 50% chorych [12]. Stryker i wsp. uzyskali 50% przeżyć 5-letnich w grupie chorych na raka gruczolowego i 68% na raka płaskonabłonkowego, a Otto i wsp. odpowiednio 22% i 69% [25, 35]. Wreszcie w 2005 r. Frank i wsp. stwierdzili wyższy procent zarówno wyleczeń miejscowych (81% vs 39%), jak i przeżyć całkowitych (58% vs 34%) w grupie chorych na raka płaskonabłonkowego [8].

Należy jednak podkreślić, że równie wielu autorów nie znalazło żadnych znamienych, niezależnych korelacji pomiędzy wynikami napromieniania chorych na PIVC, a postacią mikroskopową tego nowotworu [2, 6, 7, 20, 24, 29, 36].

Duże kontrowersje wywołuje problem prognostycznego znaczenia stopnia zróżnicowania raka. Część autorów wskazuje zdecydowanie na lepszą wyleczalność w grupie chorych na dobrze zróżnicowanego (G1, G2) PIVC [12, 13, 15, 17-19, 25, 35].

W grupie prezentowanej przez Malmströma i wsp., wśród chorych na PICV o zróżnicowaniu G1, G2 i G3, uzyskano odpowiednio 57%, 32% i 17% przeżyć 5-letnich [37]. W materiale Vavry i wsp. wyleczono 62,5% chorych na PIVC o zróżnicowaniu G1 i G2, 41,5% – G3 i 34,9% – G4 [19], a Dixita i wsp. 62,5% chorych G1 i G2 oraz 38,5% chorych G3 i G4 [15]. W materiale Pereza i wsp. stopień zróżnicowania raka był czynnikiem prognostycznym, w analizie wielocechowej, dla wystąpienia przerzutów odległych [13]. Kojis i wsp. uzyskali 57,9% bezobjawowych 5-letnich przeżyć u chorych na PICV wysokozróżnicowanego (G1, G2) i tylko 18,4% niskozróżnicowanego (G3+G4) [14], a Otton i wsp. odpowiednio 69% (G1+G2) i 40% (G3) [35].

Część autorów uważa jednak, że stopień zróżnicowania PIVC nie jest niezależnym czynnikiem prognostycznym [2, 3, 6, 20, 22, 31, 34, 36-38].

Wielu autorów nie znalazło korelacji pomiędzy wielkością guza pierwotnego a rokowaniem [11-13, 17, 26, 29, 35]; uważają oni, że cecha ta wyraża się prognostycznie poprzez stopień zaawansowania raka według FIGO [23]. Są jednak i tacy, zresztą dość liczni, którzy uznają wielkość guza za cechę istotną prognostycznie [2, 4, 12, 13, 20, 21, 37, 39, 40]. Gorsze rokowanie u chorych z guzem przekraczającym 4 cm wykazali Malmström i wsp., Shah i wsp., Kirkbride i wsp. [20, 37, 40]. W analizie wielocechowej przeprowadzonej przez Hellmana i wsp. wielkość guza powyżej 4 cm, obok starszego wieku i III lub IVA⁰ stopnia zaawansowania, była niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [2]. Chyle i wsp. stwierdzili 40% wznów miejscowych w grupie chorych z guzem pierwotnym powyżej 5 cm i 20%, gdy guz nie przekraczał tej wielkości; przeżycia 10-letnie wyniosły odpowiednio 33% i 54% [12]. Gorsze wyniki leczenia u chorych z guzami powyżej 5 cm stwierdzili również Lian i wsp., a powyżej 3 cm – Tewari i wsp. [4, 21]. Perez i wsp. w badanej przez siebie grupie, wykazali, że gorsze rokowanie u chorych z guzem powyżej 4 cm dotyczyło wyłącznie pacjentek w IIA⁰ zaawansowania; w innych stopniach zaawansowania według FIGO zależności tej nie stwierdzono [13].

Z problemem rokowniczego znaczenia wielkości guza pierwotnego wiąże się problem wpływu na wyniki leczenia wielkości terenu pochwy, zajętego przez proces nowotworowy. Część autorów, podobnie jak w przypadku wielkości guza, uważa, że czynnik ten nie ma niezależnego znaczenia prognostycznego i wyraża się poprzez stopień zaawansowania raka według FIGO [13, 29, 36]. Wielu autorów wykazuje jednak różnego stopnia zależności, pomiędzy wielkością terenu pochwy zajętego przez nowotwór, a rokowaniem [4, 6, 12, 15, 17-19, 23, 41]. Nie ulega wątpliwości, że zajęcie przez nowotwór całej długości pochwy jest bardzo złym czynnikiem prognostycznym [4, 6, 12, 15, 17], podobnie jak zajęcie kilku ścian pochwy [6, 15, 18, 19]. Zdecydowanie lepsze rokowanie mają chore, u których naciek nowotworowy nie przekracza 1/3 długości pochwy [6, 15, 17, 19, 23, 41]. Dixit i wsp. w badanym przez siebie materiale klinicznym, wydzieliłi

trzy grupy chorych na PIVC: z naciekiem nowotworowym nie przekraczającym 1/3 długości pochwy, obejmującym do 2/3 i przekraczającym 2/3 tej długości; 2-letnie przeżycie bezobjawowe uzyskano odpowiednio w 75%, 31,2% i 13,8% chorych [15]. W grupie badanej przez Stocka i wsp. uzyskano 61% 5-letnich przeżyć bezobjawowych, gdy naciek raka nie przekraczał 1/3 długości pochwy i tylko 25%, gdy długość tę przekraczał [23]. Należy jednak podkreślić, że przedstawione powyżej zależności są wynikiem głównie analiz jednocechowych.

Znacznie więcej zwolenników w piśmiennictwie ma teza, iż niezależnym czynnikiem prognostycznym jest lokalizacja zmiany nowotworowej w pochwie. Już w 1950 r. Livingstone wykazał lepsze rokowanie u chorych na PIVC, u których punktem wyjścia raka była śluzówka 1/3 górnej części pochwy, szczególnie ściany tylnej [42]. Wielu autorów ujmuje to bardziej generalnie: lokalizacja PIVC w proksymalnej części pochwy wiąże się z lepszym rokowaniem aniżeli lokalizacja w jej części dystalnej [7, 12, 16, 17, 43]. Ali i wsp. uzyskali 81% 5-letnich przeżyć całkowitych u chorych z proksymalną lokalizacją guza pierwotnego i tylko 41% – dystalną [16]. Dokładniejsze analizy niektórych materiałów klinicznych wykazują, że najlepsze rokowanie wiąże się z lokalizacją guza w 1/3 górnej części pochwy, najgorsze w 1/3 dolnej części pochwy [6, 12, 15-17, 19, 24, 36, 43]. Kucera i Vavra uzyskali, przy lokalizacji PIVC w 1/3 górnej, środkowej i dolnej części pochwy, odpowiednio 60%, 37,5% i 37% przeżyć 5-letnich, Chyle i wsp. – 60%, 51% i 29%, a Pingley i wsp. – 100%, 85% i 45% [6, 12, 17]. Vavra i wsp. wyleczyli 61% chorych, u których guz zlokalizowany był u 1/3 górnej pochwy i tylko 33,3% w 1/3 dolnej części tego narządu [19]. Tarazza i wsp. sugerują, że u chorych z lokalizacją w 1/3 górnej części pochwy częściej stwierdza się wznowy miejscowe PIVC, w 1/3 dolnej części przerzuty odległe [43]; zjawiska tego nie potwierdzają Perez i wsp. [13]. Chyle i wsp. sugerują gorsze wyniki leczenia u chorych z naciekiem nowotworowym na tylnej ścianie pochwy; wskaźnik wznów miejscowych wyniósł u tych pacjentek 32%, u pozostałych 19% [12]. W badaniach Hellmana i wsp. lokalizacja zmian w pochwie była czynnikiem prognostycznym, ale wyłącznie w analizie jednocechowej [2].

Znaczna część autorów uważa jednak, że lokalizacja guza pierwotnego w pochwie nie jest niezależnym czynnikiem prognostycznym [3, 7, 8, 11, 13, 20, 22, 25, 29, 41].

Wśród danych z piśmiennictwa przewijają się jeszcze wiele innych potencjalnych czynników prognostycznych, prezentowanych przez pojedynczych autorów i niepotwierdzonych w nowocześnie przeprowadzonych analizach wielocechowych, np. różnice rasowe, przypadkowe wykrycie PIVC, poziom hemoglobiny, typ wzrostu guza, wykonana uprzednio u chorej histerektomia, stan regionalnych węzłów chłonnych, wreszcie czynniki badane metodami immunohistochemicznymi (stopień ekspresji genu *p53*, HER-2/neu, laminin – 5 γ 2 chain, marke-

rów białkowych, itp.) [2, 6, 11-13, 17, 19, 29, 31, 33, 38, 44-47].

Dr n. med. Paweł Blecharz

Klinika Ginekologii Onkologicznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Krakowie

ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków

e-mail: pawel.blecharz@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, 2008.
2. Hellman K, Lundell M, Silfverswärd C i wsp. Clinical and histopathologic factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1201-11.
3. de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A i wsp. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol* 2007; 85: 362-70.
4. Lian J, Dundas G, Carlone M i wsp. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 298-306.
5. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer* 1998; 83: 1033-40.
6. Pingley S, Shrivastava SK, Sarin R i wsp. Primary carcinoma of the vagina: Tata Memorial Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 101-8.
7. Urbański K, Kojs Z, Reinfuss M i wsp. Primary invasive vaginal carcinoma treated with radiotherapy: analysis of prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 16-21.
8. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C i wsp. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 138-47.
9. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 31-46.
10. Kushner DM, Fleming PA, Kennedy AW i wsp. High dose rate (¹⁹²Ir) afterloading brachytherapy for cancer of the vagina. *Br J Radiol* 2003; 76: 719-25.
11. Tran PT, Su Z, Lee P i wsp. Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 641-9.
12. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA i wsp. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 891-905.
13. Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M i wsp. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 37-45.
14. Kojs Z, Urbański K, Fabisiak W, Reinfuss M. Czynniki prognostyczne w pierwotnym inwazyjnym raku pochwy. *Gin Pol* 2002; 73: 163-6.
15. Dixit S, Singhal S, Baboo HA. Squamous cell carcinoma of the vagina: a review of 70 cases. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 80-7.
16. Ali MM, Huang DT, Goplerund DR i wsp. Radiation alone for carcinoma of the vagina: variation in response related to the location of the primary tumor. *Cancer* 1996; 77: 1934-9.
17. Kucera H, Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 12-6.
18. Urbański K, Kojs Z, Reinfuss M i wsp. Primary invasive vaginal carcinoma treated with radiotherapy: analysis of prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 16-21.
19. Vavra N, Seifert M, Kucera H i wsp. Die Strahlentherapie des primären vaginalen Karzinoms und der Einfluss histologischer und klinischer Faktoren auf die Prognose. *Strahlenther Onkol* 1991; 167: 1-6.
20. Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA i wsp. Carcinoma of the vagina: experience at the Princess Margaret Hospital (1974-1989). *Gynecol Oncol* 1995; 56: 435-43.

21. Tewari KS, Cappuccini F, Puthawala AA i wsp. Primary invasive carcinoma of the vagina. Treatment with interstitial brachytherapy. *Cancer* 2001; 91: 758-70.
22. Peters WA 3rd, Kumar NB, Morley GW. Carcinoma of the vagina. Factors influencing treatment outcome. *Cancer* 1985; 55: 892-7.
23. Stock RG, Chen AS, Seski J. A thirty-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 45-52.
24. Fine BA, Piver MS, McAuley M i wsp. The curative potential of radiation therapy in the treatment of primary vaginal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 39-44.
25. Stryker JA. Radiotherapy for vaginal carcinoma: a 23-year review. *Br J Radiol* 2000; 73:1200-5.
26. Spiratos NM, Doshi BP, Kapp DS i wsp. Radiation therapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina: Stanford University experience. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 20-6.
27. Leung S, Sexton M. Radical radiation therapy for carcinoma of the vagina-impact of treatment modalities on outcome: Peter MacCallum Cancer Institute experience 1970-1990. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 413-8.
28. Hacker NF. Vaginal cancer. W: Berek JS, Hacker NF. *Practical gynecologic oncology*. Philadelphia: Fourth ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2004, 585-601.
29. Eddy GL, Marks RD Jr, Miller MC 3rd i wsp. Primary invasive vaginal carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 292-6;
30. Lee WR, Marcus RB Jr, Sombeck MD i wsp. Radiotherapy alone for carcinoma of the vagina: the importance of overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 983-8.
31. Beller U, Sideri M, Maisonneuve P i wsp. Carcinoma of the vulva. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6:155-73.
32. Gesta P, Fenton J, Mathieu G i wsp. Cancer du vagin epithelioma epidermoid primitif invasif de l'adulte. *Bull Cancer* 1989; 76: 591-604.
33. Wu X, Matanowski G, Chen VW i wsp. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer* 2008; 113: 2873-82.
34. Hegemann S, Schäfer U, Lellé R i wsp. Long-term results of radiotherapy in primary carcinoma of the vagina. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 184-9.
35. Otton GR, Nicklin JL, Dickie GJ i wsp. Early-stage vaginal carcinoma-an analysis of 70 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 304-10.
36. Mock U, Kucera H, Fellner C i wsp. High-dose-rate (HDR) brachytherapy with or without external beam radiotherapy in the treatment of primary vaginal carcinoma: long-term results and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 950-7.
37. Malmström H, Simonsen E, Tropé C. Primary invasive squamous cell carcinoma of the vagina. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 411-5.
38. Hellman K, Hellström AC, Silfverswärd C i wsp. Cancer of the vagina: Laminin-5gamma2 chain expression and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 391-6.
39. Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. Therapeutic and prognostic considerations in primary carcinoma of the vagina. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 379-83.
40. Shah CA, Goff BA, Lowe K i wsp. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1038-45.
41. Tabata T, Takeshima N, Nishida H i wsp. Treatment failure in vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 309-14.
42. Cardenes HR, Perez CA. Vagina. W: Halperin EG, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Fifth ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2008; 1657-81.
43. Tarraza MH Jr, Muntz H, Decain M i wsp. Patterns of recurrence of primary carcinoma of the vagina. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12: 89-92.
44. Waggoner SE, Anderson SM, Luce MC i wsp. p53 protein expression and gene analysis in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 339-44.
45. Berchuck A, Rodriguez G, Kamel A i wsp. Expression of epidermal growth factor receptor and HER-2/neu in normal and neoplastic cervix, vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 381-7.
46. Hellman K, Alaiya AA, Becker S i wsp. Differential tissue-specific protein markers of vaginal carcinoma. *J Cancer* 2009; 100: 1303-14.
47. Hellman K, Alaiya AA, Schedvins K i wsp. Protein expression patterns in primary carcinoma of the vagina. *Br J Cancer* 2004; 91: 319-26.

Otrzymano: 10 listopada 2009 r.

Przyjęto do druku: 9 grudnia 2009 r.